



REC'D 17 OCT 2000	
WIPO	PCT

EP 00107664  
4

## Bescheinigung

Die Merck Patent GmbH in Darmstadt/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Piperidinalkohole"

am 21. August 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 23. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Zeichen: 199 39 756.2

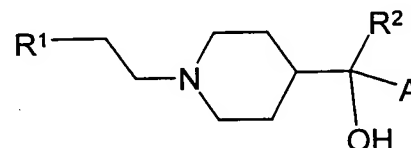
Eber

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

## Piperidinalkohole

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



worin

10

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>

Aryl

jeweils unabhängig voneinander Aryl oder Het  
unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach  
A, OA oder OH substituiertes Phenyl,

Het

15

ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder e  
dreifach durch Hal, CN, A, OA oder OH substi  
ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, w  
zwei oder drei gleiche oder verschiedene Hete  
Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

A

Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

20

Hal

F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solva

25

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen  
wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche  
Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

30

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I un  
logisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträgl  
wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie  
das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen  
Affinität zu 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren auf, weiterhin zeigen sie 5-HT  
antagonistische Eigenschaften.

35

Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT<sub>2A</sub>-antagonistisch  
zeigen, sind beispielweise in der EP 0320983 oder in der V

induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentrationen. Ein Maß für die 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistische Eigenschaft in

5 Die 5-HT<sub>2A</sub>-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog  
al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205, bestimmt werden.

10 Serotonin-2 (5-HT<sub>2</sub>)-Agonisten wie 1-(2,5-Dimethoxy-4-iodphenyl)-  
aminopropan (DOI) induzieren in verschiedenen Tieren wie Mäusen  
oder Ratten, stereotype Verhaltensmuster wie z.B. Kopfschütteln  
Ohrkratzen (N.A. Darmani et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 1993, 39: 901-906; N.A. Darmani et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 1994, 47: 99; N.A. Darmani et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 1994, 47: 706). Die Antwort des Kopfschüttelns wird durch 5-HT<sub>2A</sub> Antagonisten selektiv verhindert, hingegen ist das Ohrkratzen empfindlich für Antagonisten (N.A. Darmani et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 1995, 49: 95-99; N.A. Darmani und C.F. Gerdes, Pharmacol. Biochem. Behav. 1995, 50: 545-550; D.L. Willins und H.Y. Meltzer, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 278: 699-706).

20 Das DOI-induzierte Kopfschütteln in Mäusen wird benutzt, um  
die antagonistischen Eigenschaften zu testen. Die Testsubstanz wird  
mit 5-HT<sub>2A</sub> antagonistischen Eigenschaften zu testen. Die Testsubstanz  
wird männlichen Mäusen oral verabreicht. 30 Minuten später  
3 mg/kg DOI intraperitoneal appliziert. Die Tiere werden 15 Minuten  
25 beobachtet und die Zahl der Kopfschüttelungen notiert. Eine Quantifizierung  
des in vivo antagonistischen Effekts der Testverbindungen erfolgt  
durch Vergleich mit der Zahl der Kopfschüttelungen aus solchen  
Versuchungen, bei denen die Tiere nur DOI-behandelt waren.

30 Überraschenderweise weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen  
im Vergleich zum Stand der Technik eine verbesserte Unterdrückung  
der DOI ausgelösten Verhaltensweise bei oraler Applikation auf. Die  
logischen Testdaten sind in Beispiel A2 in Tabelle B zusammengefasst.  
35 Vergleich ist die Verbindung (+)- $\alpha$ -(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-  
fluorophenyl-ethyl]-4-piperidinmethanol, die aus der EP 0531 121  
ist, mit aufgeführt.

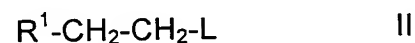
anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie e  
werden. Als andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11  
13, Zeile 20-26 genannten Verbindungen in Frage.

5 Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung we  
mittelwirkstoffe eingesetzt werden.

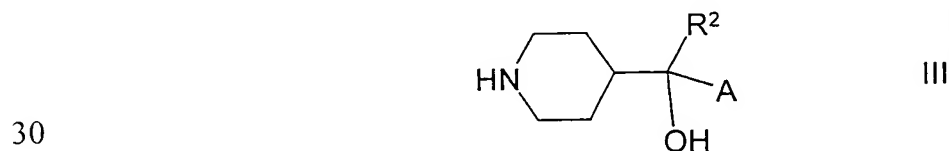
10 Gegenstand der Erfindung sind die Piperidinalkohole der Fo  
ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Ge  
Erfindung sind auch die Solvate, z.B. Hydrate oder Alkohola  
Verbindungen.

15 Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbi  
Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindun  
Formel I gemäß Anspruch 1.

20 Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Forme  
Anspruch 1, ist dadurch gekennzeichnet, daß man  
a) eine Verbindung der Formel II



25 worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktion  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,  
und R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  
mit einer Verbindung der Formel III



worin R<sup>2</sup> und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutunge  
umsetzt,

35 oder

5 Der Rest A bedeutet Alkyl und hat 1 bis 6 , vorzugsweise 1 ,  
insbesondere 1 oder 2 C-Atome. Alkyl bedeutet daher insbe  
Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Bu  
tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-  
Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methy  
10 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylk  
methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trim  
bedeutet weiterhin ganz oder teilweise fluorierte oder chlorie  
wie z.B. Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.

15 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl Butyl.

OA ist vorzugsweise Methoxy, ferner auch Ethoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy.

20 Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Flu

Aryl ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - m  
tes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-To  
p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Iso  
o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylph  
oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-(Trifluoromethoxy)-phen  
p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Nitro  
o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-,  
Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Difluor  
phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorz  
2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-,  
Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphen  
methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-me  
3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-ch  
methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-E  
2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-F

oder 4-Trifluormethyl-phenyl, 2-, 3- oder 4-Tolyl, 2-Chlor-6-Fluor-4-trifluormethyl-phenyl, 3-Fluor-5-trifluormethyl-phenyl, 3-Fluor-4-trifluormethyl-phenyl, 2-Fluor-4-trifluormethyl-phenyl, 4-Cyanphenyl,  
 5 Thiophen-2- oder 3-yl, 5-Chlor-thiophen-2-yl, 5-Methylthiophen-2-yl, 2-Chlor-3-methylthiophen-5-yl, 2-Brom-3-methylthiophen-5-yl, 2-Methoxythiophen-5-yl, 2- oder 4-Methyl-thiazol-4- oder 5-yl sowie Pyridin-4-yl.

10  $R^2$  bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl, 4-Chlorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 4-Trifluormethyl-phenyl, Thiophen-2-yl, 2,5-Dichlor-thiophen-3-yl oder Benzodioxan-5-yl.

15 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere die Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die Teilformeln Ia bis Ig ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

20	in Ia	$R^1$	Het bedeutet;
25	in Ib	$R^1$ $R^2$	Het, Aryl bedeutet;
30	in Ic	$R^1$ $R^2$ Het	Het oder Aryl, Aryl, ein- oder zweikerniges unsubstituiertes heterocyclisches Ringsystem, das zweifach durch Hal, OA oder A substituiert ist, ein- oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff enthält,
35			bedeutet;

Aryl                    unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder  
Hal oder CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl  
bedeutet.

5                    Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe  
Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Me-  
stellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie H.  
Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag,  
10                    Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York;) be-  
und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die gena-  
zungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch v  
bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch

15                    Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren könne  
falls auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus  
tionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Ve  
Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion  
durchzuführen.

20                    In den Verbindungen der Formel II ist der Rest L vorzugswe  
er kann jedoch auch I, OH oder auch bevorzugt eine reakti  
tionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere A  
mit 1-6 (z.B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-  
25                    (z.B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Nap  
oxy) oder auch Trichlormethoxy, Alkoxy, wie z.B. Methoxy, E  
oder Butoxy, ferner auch Phenoxy.

30                    Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalt  
indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen c  
umsetzt.

35                    Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind in der Rege  
nicht bekannten Verbindungen der Formeln II und III könne  
zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Vorzugsweise sind dies Verbindungen, die anstelle des H-A Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche Formel I entsprechen, aber anstelle einer Hydroxygruppe eine phenylgruppe enthalten (worin R" eine Hydroxyschutzgruppe

Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktion entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10, Kohlenstoffatomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyloxymethyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus  
den Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe  
starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure,  
anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder



5 ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicycl  
phatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder meh  
Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure,  
Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure,  
säure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure  
Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsä  
säure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotir  
Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hyd  
sulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naph  
10 und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

15 Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus  
durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kal  
Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, si  
weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fäl  
Verbindungen der Formel I über saure Gruppen, wie z.B. p  
OH, verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls  
Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalim  
Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form vc  
20 sekundären oder tertiären Aminen.

25 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können auf  
Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend ir  
meren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer  
aktiver Form vorliegen.

30 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bz  
isomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen untersche  
kann es wünschenswert sein die Enantiomere zu verwende  
Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischen  
enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannt  
oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits a  
der Synthese eingesetzt werden.

35 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch dur  
mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebild  
mittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- u

falls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der  
gemäß den Verbindungen und/oder von deren physiologisch  
lichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels  
Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

10 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen  
Verbindungen und/oder von deren physiologischen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels  
Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose  
15 Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, Anorexie, des prämenstruellen Syndroms und/oder zur positiven  
Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive  
OCD).

20 Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel  
Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die  
enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation erlauben. Die neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser-  
25 liche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kol-  
Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zu  
Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation  
vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben  
30 oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert werden, um lyophilisierte Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionslösungen  
verwendet werden.

35 Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und  
stabilisierende Stoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder

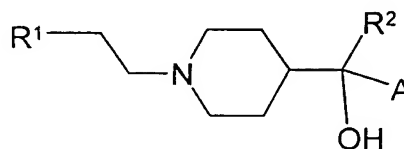
in Puffer resuspendiert und zu einem Homogenat verdünnt, Material/ml enthält.

In die Inkubationsröhrchen werden 0,1 ml der Suspension, nM Lösung von [ $^3\text{H}$ ]Ketanserin, 100  $\mu\text{l}$  einer Lösung der Test (Konzentration im Bereich von  $10^{-5}$  bis  $10^{-10}$  Mol pro Liter) g Puffer auf 1 ml aufgefüllt. Die Röhrchen werden 15 Minuten inkubiert. Nach Abbrechen der Inkubation durch Eintauchen in ein Eisbad wird die gekühlte Suspension durch ein Glasfaser Vakuum filtriert. Die Filter werden 3x mit 5 ml kaltem Puffer und dann in Szintillationsröhrchen überführt. Die Filter werden Flüssigszintillations-Spektrometrie in 8 ml Triton-X-Szintillant analysiert.

Die Testergebnisse des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Bindungstests für repräsentative Verbindungen der Formel I sind in der nachfolgenden Tabelle A zusammengefaßt. Für die Bindungstests sind die Parameter angegeben.

**Tabelle A**

IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentrationen in mol/l bei der 50 % des radioaktiven Liganden aus den Bindungsstellen verdrängt werden) repräsentative Verbindungen der Formel I.



I

A = CH<sub>3</sub> (falls nichts anderes angegeben)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Salz	Racemat (rac)/ Enantiomer (+)- oder (-)	F. [
5-Chlor-	4-Fluorphenyl	HCl	rac	210

5

10

15

20

25

30

35

methylthiophen-4-yl				
5-Methoxy-thiophen-2-yl	"	HCl	rac	174
4-Trifluormethyl-phenyl	"	HCl, Hydrat	rac	69-
5-Chlor-thiophen-2-yl	4-Trifluor-methyl-phenyl	HCl	rac	196
2-Tolyl	"	HCl	rac	250
4-Cyanphenyl	4-Fluorphenyl	HCl	rac	227
4-Fluorphenyl	2,3-Dimethoxy-phenyl	HJ	rac	199
5-Chlor-thiophen-2-yl	Phenyl	HJ	rac	177
4-Fluorphenyl	Phenyl	HJ	rac	209
4-Fluorphenyl	5-Chlor-thiophen-2-yl	Base	rac	159
5-Chlor-thiophen-2-yl	4-Chlorphenyl	HCl	rac	199
4-Fluorphenyl	4-Chlorphenyl	HCl	rac	207
4-Fluorphenyl	benzo[1,4]-dioxan-5-yl	HCl	rac	207
Vergleich aus EP 0531410:				
4-Fluorphenyl***	2,3-Dimethoxy-phenyl			

\* A = Ethyl

\*\*\* A = H

Beispiel A2**Tabelle B**

\*\*\* A = H

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen bei oraler Ver-  
eine verbesserte Unterdrückung der durch DOI induzierten  
weisen auf. Dies weist auf eine unerwartete Verbesserung  
barkeit im Vergleich zum Stand der Technik hin.

### Beispiel B1

10

Eine Lösung von 0,88g 2-Chlor-5-(2-chlorethyl)-thiophen in  
Acetonitril wird mit 1,3 g 1-(4-Fluorphenyl)-1-piperidin-4-yl-ε  
Hydrochlorid und 0,82 g NaHCO<sub>3</sub> versetzt und 8 Stunden b  
Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,3 g 1-{1-[2-(5-Chlor-  
yl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-phenyl)-ethanol.

15

Man löst den Rückstand in Aceton, versetzt mit Ether/HCl u  
Kristallisation das Hydrochlorid, F. 210-211°.

20

Nach Trennung des Racemats erhält man die beiden Enar

(+)-1-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-  
ethanol, Hydrochlorid, Drehwert in Methanol: +10,2° und  
(-)-1-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-  
ethanol, Hydrochlorid, F. 210-211, Drehwert in Methanol: -

25

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

1-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-phen  
122-123°,

30

(+)-1-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-p  
Hydrochorid, F. 187-188°, Drehwert in Methanol: +10,3°;  
(-)-1-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-pl  
Hydrochorid, F. 185-186°, Drehwert in Methanol: -10,6°;  
1-{1-[2-(Thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-pher  
Hydrochlorid, F. 222-223°;

35

5

10

15

20

25

30

35

4-Pyridyl	"	Base	rac
2,5-Dichlor-thiophen-3-yl	"	HCl	rac
2-Chlor-3-methyl-thiophen-5-yl	"	HCl	rac
5-Brom-thiophen-2-yl	"	HCl	rac
2,4-Difluorphenyl	"	HCl	rac
"	"	HCl	(-)
"	"	HCl	(+)
2-Chlor-5-methyl-thiophen-4-yl	"	HCl	rac
5-Methoxy-thiophen-2-yl	"	HCl	rac
4-Trifluormethyl-phenyl	"	HCl, Hydrat	rac
5-Chlor-thiophen-2-yl	4-Trifluor-methyl-phenyl	HCl	rac
4-Fluorphenyl	"	HCl	rac
2-Fluorphenyl	4-Fluorphenyl	HCl	rac
2-Trifluormethyl-phenyl	"	HCl	rac
2-Tolyl	"	HCl	rac
2,6-Difluorphenyl	"	HCl	rac
3,4-Difluorphenyl	"	HCl	rac
2,3-Difluorphenyl	"	HCl	rac
3-Fluorphenyl	"	HCl	rac
2-Chlor-6-fluor-phenyl	"	HCl	rac
2-Fluor-4-trifluor-methyl-phenyl	"	HCl	rac
3-Fluor-5-trifluor-methyl-phenyl	"	HCl	rac

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeu

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel  
Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destill  
2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert,  
abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jed  
5 mg Wirkstoff.

10 **Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes  
100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt  
erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15 **Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes  
NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> x 2 H<sub>2</sub>O, 28.48 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> x 12 H<sub>2</sub>O und  
Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem  
auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch  
20 Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

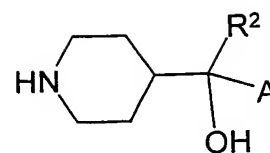
Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel  
unter aseptischen Bedingungen.

25 **Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg  
Maltodextrin, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat  
Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette  
30 enthält.

**Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die  
Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Karmin  
35 und Farbstoff überzogen werden.



III

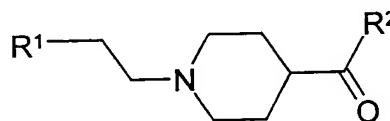
5

worin  $R^2$  und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen  
umsetzt,

oder

10

b) eine Verbindung der Formel IV



IV

15

worin  $R^1$  und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen  
haben,  
mit einer Verbindung der Formel V

20

R-X-A

V

worin R Jod oder Brom, X Mg  
und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  
in einer Grignardreaktion umsetzt,

25

oder

30

c) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch  
einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Reagent  
umsetzt,

oder

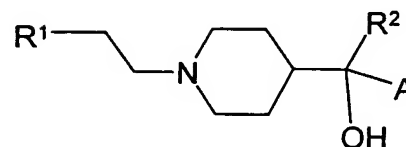
35



## Zusammenfassung

### Verbindungen der Formel I

5



I

10

15

20

25

30

35

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind potente 5-HT<sub>2A</sub>-Antagonisten und eignen sich zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, Amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstruellen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsstörungen (obsessive-compulsive disorder, OCD).

**Beispiel 4**

5 Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 1 mit dem Unterschied, das eine Mischung aus 1000 g (4,8 mol) Tetraethoxysilan, 68,5 g (0,385 mol) Methyltriethoxysilan und 23,12 g (0,096 mol) Phenyltriethoxysilan mit 186 g (10,33 mol)  $H_2O$  hydrolysiert wird.

**Beispiel 5**

10 Eine Mischung aus 1000 g (4,8 mol) Tetraethoxysilan und 480 g eines  $\alpha,\omega$ -hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % werden in 400 g Ethanol gelöst und durch Zugabe von 620 ppm HCl und 173 g (9,6 mol)  $H_2O$  hydrolysiert und vorkondensiert. Die zunächst trübe Reaktionsmischung erwärmt sich innerhalb weniger Minuten von Raumtemperatur bis auf ca. 65°C. Unter  
15 Rühren läßt man auf Raumtemperatur abkühlen, neutralisiert die zugesetzte Säure, setzt 760 g n-Butanol zu und rührt eine weitere Stunde bei 70°C. Bei reduziertem Druck wird bis 70°C Lösemittel abdestilliert. Nach Filtration fällt das Polykondensationsprodukt als klare Flüssigkeit mit einem Festkörpergehalt von 50,7 Gew.-% an. Das Polykondensationsprodukt ist mehrere Monate bei Raumtemperatur lager-  
20 fähig.

**Vergleichsbeispiel 1**

25 Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 5. Statt des  $\alpha,\omega$ -hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % wird die gleiche Menge eines  $\alpha,\omega$ -hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 0,2 % eingesetzt. Beim Abdestillieren des Lösemittels vergelt der Ansatz.

**Erfindungsgemäße Beschichtungszusammensetzungen:****Beispiel 6**

5 Unter Rühren werden 56,8 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, hergestellt gemäß Beispiel 2 in PCT/98/52992, mit 11,4 Gew.-% Polykondensationsprodukt aus Beispiel 1, 11,4 Gew.-% eines  $\alpha,\omega$ -hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % und 20 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Butanol vermischt. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 26 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 54 Gew.-%. Sie wird mit einem Rakel in einer Schichtdicke von 100  $\mu\text{m}$  auf eine Glasplatte aufgetragen und 24 Stunden bei Raumtemperatur getrocknet. Die Beschichtung ist klar. Von einem Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung nicht benetzt. Der Marker läßt sich 24 Stunden nach Auftragen mit einem Lappen ohne Zuhilfenahme von Reinigungsmittel entfernen.

**Beispiel 7**

20 Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 50,6 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 38 Gew.-% Polykondensationsprodukt aus Beispiel 5 und 11,4 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Butanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist klar. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 31 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 50 Gew.-%. Von einem Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung nicht benetzt. Der Marker läßt sich 24 Stunden nach Auftragen mit einem Lappen ohne Zuhilfenahme von Reinigungsmittel entfernen.

**Beispiel 8**

30 Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 51,3 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 28,7 Gew.-% Polykondensationsprodukt aus Beispiel 5 und

21 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Butanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist klar. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 35 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 48 Gew.-%. Von einem Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung nicht benetzt.

5 Der Marker läßt sich 24 Stunden nach Auftragen mit einem Lappen ohne Zuhilfenahme von Reinigungsmittel entfernen.

### Beispiel 9

10 Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 20,4 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 61,2 Gew.-% Polykondensationsprodukt aus Beispiel 5 und 18,4 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Butanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist klar. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 49 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 44 Gew.-%. Von einem

15 Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung nicht benetzt. Der Marker läßt sich 24 Stunden nach Auftragen mit einem Lappen ohne Zuhilfenahme von Reinigungsmittel entfernen.

### Vergleichsbeispiel 2

20 Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 28,9 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 26,3 Gew.-% Polykondensationsprodukt aus Beispiel 1, 32,8 Gew.-% eines  $\alpha,\omega$ -hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % und 6,6 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Butanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist milchig. Die

25 Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 30 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 60 Gew.-%. Von einem Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung nicht benetzt. Der Marker hinterläßt 24 Stunden nach Auftragen nach Reinigung mit einem Lappen ohne Zuhilfenahme von Reinigungsmittel deutliche

30 Schatten.

### Vergleichsbeispiel 3

5 Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 28,6 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 51,4 Gew.-% Polykondensationsprodukt aus Beispiel 1, 7,1 Gew.-% eines  $\alpha,\omega$ -hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % und 12,9 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Butanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist klar. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 39 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 52 Gew.-%. 24 h nach Applikation ist eine deutliche Rissbildung zu beobachten.

### Vergleichsbeispiel 4

15 Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 64 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 13 Gew.-% eines  $\alpha,\omega$ -hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % und 23 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Pentanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist milchig. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 23 Gew.-% und einen Festkörpergehalt von 55 Gew.-%. Von einem Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung nicht benetzt. Der Marker läßt sich 24 Stunden nach Auftragen mit einem Lappen ohne Zuhilfenahme von Reinigungsmittel entfernen.

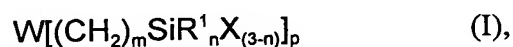
### Vergleichsbeispiel 5

25 Gleiches Vorgehen wie in Beispiel 6. Es werden jedoch 42,4 Gew.-% des ethoxyfunktionellen Siloxans, 42,4 Gew.-% eines  $\alpha,\omega$ -hydroxyfunktionellen Polydimethylsiloxans mit einem OH-Gehalt von ca. 6 % und 15,2 Gew.-% einer ca. 2 %igen Lösung von para-Toluolsulfonsäure in n-Pentanol miteinander vermischt. Die Beschichtung ist milchig. Die Mischung hat einen Lösemittelgehalt von 15 Gew.-% und  
30 einen Festkörpergehalt von 70 Gew.-%. Von einem Permanentmarker der Fa. Edding (edding 850) wird die Beschichtung deutlich benetzt und angegriffen.

Patentansprüche

1. Beschichtungszusammensetzung, mindestens enthaltend

5 I) ein multifunktionelles Carbosilan und /oder -siloxan der allgemeinen Formel (I)



und/oder dessen (Teil)kondensationsprodukt mit

10  $R^1$   $C_1$ - $C_{18}$ -Alkyl und/oder  $C_6$ - $C_{20}$ -Aryl, wobei  $R^1$  innerhalb des Moleküls gleich oder ungleich sein kann,

15  $X$  ein Rest ausgewählt aus der Gruppe OH,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_6$ - $C_{20}$ -Aryloxy,  $C_1$ - $C_6$ -Acyloxy, bevorzugt OH, Methoxy oder Ethoxy,

$n$  0 bis 2

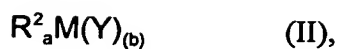
20  $m$  2 bis 6

$p$  ganze Zahl  $\geq 2$  und

25  $W$  entweder ein lineares, cyclisches oder verzweigtes Silan oder Siloxan

II) ein Polykondensationsprodukt einer oder mehrerer hydrolysierbarer Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

30



mit

M Si, B, Al, Ti, Zr, V, Zn, bevorzugt Si

$R^2$  gleiche oder verschiedene nicht hydrolysierbare  $C_1$ - $C_{14}$ -Alkyl- oder  $C_6$ - $C_{20}$ -Arylreste, die mit mindestens einem Mitglied der Gruppe O, N, S, P substituiert sein können,

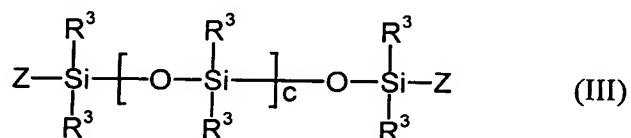
Y eine hydrolysierbare Gruppe, bevorzugt  $C_1$ - $C_8$ -Alkoxy oder  $C_2$ - $C_8$  Acyloxy, ganz besonders bevorzugt  $C_1$ - $C_2$ -Alkoxy,

a 0 bis 3 bevorzugt 0 oder 1

b 1 bis 4, wobei  $a + b$  gleich 3 oder 4.

und einem Festkörpergehalt von mindestens 40 Gew.-%, bevorzugt von mindestens 50 Gew.-% in einem OH-funktionellen Lösemittel.

III) ein  $\alpha, \omega$ -funktionelles lineares Oligosiloxan der allgemeinen Formel (III)



mit

Z Hydroxy oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy

$R^3$   $C_1$ - $C_{18}$ -Alkyl oder Alkenyl, wobei  $R^3$  innerhalb des Moleküls gleich oder ungleich sein kann,

c 4 bis 25,

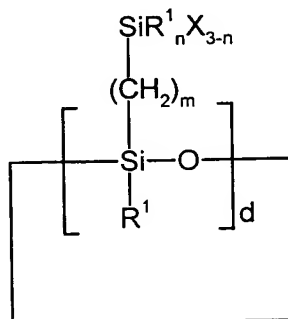
(IV) Katalysatoren, ausgewählt aus der Gruppe der sauren, basischen oder Metall-Katalysatoren, bevorzugt aus der Gruppe der Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure, Trifluormethansulfonsäure, Essigsäure oder Ameisensäure,

sowie gegebenenfalls

(V) anorganische Füllstoffe und/oder anorganische Nanoteilchen sowie

(VI) übliche Hilfsstoffe der Beschichtungstechnologie.

2. Beschichtungszusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das multifunktionelle Carbosilan und /oder -siloxan der allgemeinen Formel (I) ein cyclisches Siloxan der allgemeinen Formel (V)



(V),

und/oder dessen (Teil)kondensationsprodukt



mit

$R^1$   $C_1$ - $C_{18}$ -Alkyl und/oder  $C_6$ - $C_{20}$ -Aryl, wobei  $R^1$  innerhalb des Moleküls gleich oder ungleich sein kann,

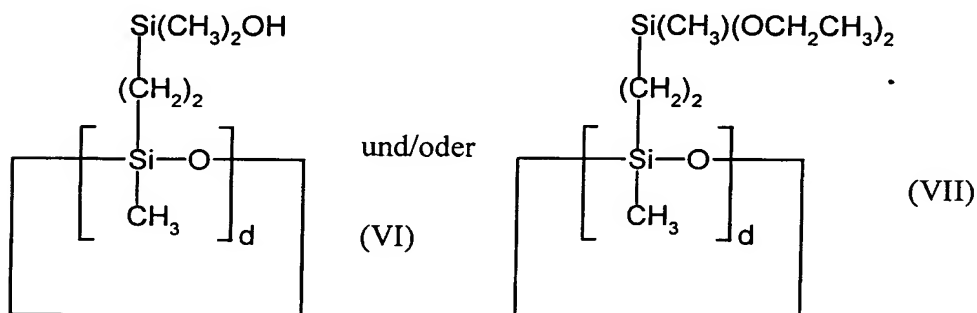
X ein Rest ausgewählt aus der Gruppe OH,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_6$ - $C_{20}$ -Aryloxy,  $C_1$ - $C_6$ -Acyloxy, bevorzugt OH, Methoxy oder Ethoxy,

d 3 bis 6, bevorzugt 4

n 0 bis 2

m 2 bis 6.

3. Beschichtungszusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das multifunktionelles Carbosilan und/oder -siloxan der allgemeinen Formel (I), eine Verbindung der Formel (VI) und/oder (VII)



oder deren (Teil)kondensationsprodukt

mit d gleich 3 bis 6, bevorzugt 4

mindestens 40 Gew.-%, bevorzugt von mindestens 50 Gew.-% in einem OH-funktionellen Lösemittel, wobei das Polykondensationsprodukt auch  $\alpha,\omega$ -funktionelle lineare Oligosiloxane enthalten kann,

5

III) 8 bis 25 Gew.-% eines  $\alpha,\omega$ -funktionellen linearen Oligosiloxans der allgemeinen Formel (III), wobei dieses ganz oder teilweise in dem Polykondensationsprodukt aus einer oder mehreren hydrolysierbaren Verbindungen der allgemeinen Formel (II) enthalten sein kann,

10

IV) 5 bis 20 Gew.-% einer Katalysatorlösung, bevorzugt einer Säure, ganz besonders bevorzugt *para*-Toluolsulfonsäure, gelöst in einem organischen Lösemittel,

15

mit der Maßgabe, dass die Summe der Komponenten (I) bis (IV) 100 Gew.-% ergibt,

sowie gegebenenfalls

20

V) anorganische Füllstoffe oder anorganische Nanoteilchen und/oder

VI) übliche Hilfsstoffe der Beschichtungstechnologie in den in der Beschichtungstechnologie üblichen Mengen.

25

9. Verfahren zur Herstellung der Beschichtungszusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in einem ersten Verfahrensschritt mittels eines Sol-Gel Prozesses ein Polykondensationsprodukt aus hydrolysierbaren Verbindungen der allgemeinen Formel (II) und gegebenenfalls  $\alpha,\omega$ -funktionellen linearen Oligosiloxanen der allgemeinen Formel (III) in einem OH-funktionellen Lösemittel mit einem Festkörpergehalt von mindestens 40 Gew.-%, bevorzugt von mindestens 50 Gew.-% hergestellt wird und in einem zweiten Verfahrensschritt das im ersten Verfahrensschritt hergestellte Poly-

30

kondensationsprodukt aus Komponente (II) und gegebenenfalls (III) mit den Komponenten (I), gegebenenfalls weiterer Komponente (III) und (IV) sowie gegebenenfalls den Komponenten (V) und (VI) homogen verrührt wird.

- 5      10.      Verwendung der Beschichtungszusammensetzung nach Anspruch 1 zur Herstellung von Überzügen auf anorganischen oder organischen Materialien und Gegenständen.
- 10      11.      Antihafschicht, hergestellt durch Aufbringen der Beschichtungszusammensetzung nach Anspruch 1 auf anorganische oder organische Materialien und Gegenstände, um diese beispielsweise vor Schmutz, Graffiti oder Meeresbewuchs zu schützen.

Anorganische Beschichtungszusammensetzung, ein Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung und so erhaltene Antihafschicht

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft anorganische Beschichtungszusammensetzungen auf Basis cyclischer Carbosiloxane, anorganischer Polykondensate und  $\alpha,\omega$ -funktioneller linearer Oligosiloxane sowie ein Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung und so erhaltene Antihafschicht.